

CHOROBY ŚRÓDMIAŻSZOWE

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 1-1

EKSPRESJA CYTOKIN, CHEMOKIN ORAZ ICH RECEPTORÓW W KOMÓRKACH CD4+ IZOLOWANYCH Z BAL CHORYCH NA SARKOIDOZĘ.

A. Barczyk, E. Sozańska, J. Wąsek, R. Wiaderkiewicz,
M. Jarzab, M. Kamiński, W. Pierzchała
Katedra i Klinika Pneumonologii ŚAM

SARKOIDOZA: ANALIZA ZABURZEŃ CZYNNOŚCIOWYCH U 1084 CHORYCH

P. Boros, ¹ M. Martusewicz-Boros,
M. Franczuk, S. Wesołowski
Zakład Fizjopatologii Oddychania, ¹ III Klinika Chorób Płuc
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Cechą charakterystyczną sarkoidozy jest akumulacja w miejscach aktywnego procesu chorobowego limfocytów T CD4+.

Celem badania była analiza ekspresji cytokin, chemokin oraz ich receptorów w limfocytach CD4+ wyizolowanych z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL).

Materiał i metoda: W badaniu uczestniczyło 12 chorych na sarkoidozę i 10 osób z grupy kontrolnej. Populację komórek CD4+ izolowano z BALu poprzez usunięcie makrofagów oraz martwych komórek, a następnie stosując pozytywną magnetyczną selekcję (MACS). W zależności od liczby uzyskanych komórek stosowano różne schematy stymulacji w hodowli za pomocą PMA, ionomycin lub brefeldin. Ekspresję cytokin, chemokin oraz ich receptorów w tak przygotowanych komórkach analizowano za pomocą pathway-specific gene array dla 96 cytokin i ich receptorów oraz przy użyciu 5 kolorowego cytometru przepływowego (panel 11 przeciwciał – jednoczesne oznaczanie 4 cytokin wewnątrzkomórkowych i 1 markera powierzchniowego).

Wyniki: Analiza ekspresji mRNA za pomocą pathway-specific gene array wskazuje, że komórki CD4+ chorych na sarkoidozę wykazują zwiększoną ekspresję m.in.: receptorów (CCR1, CCR3, CCR8, IL-10R, IL13RA1, IL-15Ra, IL-17R, IL18R1, IL-1R2, IL-2R, IL-6Ra, IL-9Ra) oraz cytokin (MIP-1beta, IP-10, TGF-beta, lymphotaxine-beta, MIF, I-309, MCP-4, HCC-1, HCC-4, TARC, PARC, MCP-1, MIP-2, MPIF-1, TECK, MCP-2, MCP-3, ENA-78).

Natomiast wyniki analizy komórek CD4+ za pomocą FACS wskazują na: 1) znaczną przewagę fenotypu Th1 (IFN-gamma) nad fenotypem Th2 (IL-4) w komórkach stymulowanych; 2) obecność spontanicznej produkcji IL-4 w niestymulowanych komórkach; 3) bardzo wysoką ekspresję TNF-alfa (komórki o fenotypie innym niż Th2); 4) podwyższoną ekspresję MIP-1 beta (niemal wyłącznie w komórkach produkujących TNF-alfa oraz w mniejszym stopniu o fenotypie Th1); 5) małą ekspresję (IL-8, IL-6) oraz bardzo małą (RANTES, MIP-1alfa); 6) niemal zupełny brak komórek regulatorowych o fenotypie (CD25, IL-10 i/lub TGF-beta).

Sarkoidoza klasyfikowana jest jako choroba śródmiąższowa o potencjalnie restrykcyjnym charakterze zaburzeń wentylacji, jakkolwiek stosunkowo rzadko obserwowane są tego typu zmiany, zwłaszcza we wczesnych stadiach choroby.

Celem pracy była ocena częstości występowania zaburzeń funkcji płuc:

1. związanych z restrykcyjnym charakterem choroby wyrażonych obniżeniem wartości wskaźników takich jak: VC, TLC, DLCO, Cst
2. cech zaburzeń przepływów rozumianych jako obturacja (zmniejszenie FEV₁/VC) i/lub ograniczenie maksymalnego przepływu śródwydechowego (MMEF).

Materiał stanowiły wyniki badań przeprowadzonych u 1084 chorych na sarkoidozę. Klasyfikację wyników przeprowadzono zgodnie z obowiązującym standardem PTFP i ATS/ERS (dolna granica normy na poziomie 5-go percentyla).

Wyniki: liczbę badanych i odsetki nieprawidłowych wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Wnioski:

1. Restrykcyjny typ zaburzeń wentylacji jest rzadkością we wczesnych stadiach choroby.
2. Znacznie czulsze w rozpoznawaniu zaburzeń czynnościowych we wczesnych stadiach choroby są badania DLCO i Cst.

	stadium 1	stadium 2	stadium 3	stadium 4	stadium nieznane	razem
n=	113	340	84	6	541	1084
↓TLC	3.5	4.1	21.4	50	7.2	7.2
↓VC	2.7	3.2	15.5	33.3	5.2	5.3
↓DLCO	15.9	25.3	45.2	66.7	26.1	26.5
↓Cst	25.7	31.5	46.4	66.7	31.1	32.0
↓FEV ₁ /VC	7.1	12.7	14.3	33.3	12.4	12.2
izolowane ↓MMEF	9.7	10.6	16.7	0	10.2	10.7
↓FEV ₁ /VC i/lub ↓MMEF	16.8	23.3	31.0	33.3	22.6	22.9
↓FEV ₁ /VC i/lub ↓MMEF u niepalących	15.6	19.5	35.4	25.0	23.5	22.2

3. Obturacja i/lub ograniczenie przepływu środkowego są zjawiskami spotykanymi u tych chorych częściej niż restrykcja objętościowa.
4. Cechy obturacji i ograniczenia przepływu środkowego w badanej grupie występują niezależnie od ekspozycji na dym tytoniowy.

WYSTĘPOWANIE REFLUKSU ŻOŁĄDKOWO – PRZELYKOWEGO W IDIOPATYCZNYM WŁÓKNIENIU PŁUC

M. Bukowczan, P. Mika, J. Soja, K. Śladek
II Katedra Chorób Wewnętrznych

Etiologia idiopatycznego zwłóknienia płuc (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) jest wciąż niewyjaśniona. Według najnowszych doniesień główną rolę w rozwoju IPF ma odgrywać zaburzenie funkcji nabłonka oddechowego, (tzw. ścieżka nabłonkowa) oraz przewlekły proces zapalny (tzw. ścieżka zapalna). Wśród potencjalnych przyczyn wymienia się nieprawidłowe żarżucie treści żołądkowej (gastro – esophageal reflux disease, GERD), które jest czynnikiem ryzyka idiopatycznego włóknienia płuc. Powtarzająca się przez długi czas aspiracja kwaśnej treści żołądkowej może doprowadzić do indukcji włóknienia płuc w następstwie bezpośredniego przedostawania się kwaśnej treści do dróg oddechowych i uszkodzenia nabłonka oddechowego.

Celem pracy była ocena częstości występowania kwaśnego reflukso żołądkowo – przełykowego w u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc.

Metoda i materiał: Do badania włączono 7 pacjentów, u których na podstawie dużych i małych kryteriów ATS/ERS rozpoznano IPF oraz do grupy kontrolnej 10 pacjentów ze zmianami śródmiąższowymi (4 chorych z sarkoidozą, 3 z kolagenozą, 3 z AZPP). U wszystkich wykonano 24 godzinną pH-metrię aparatem dwukanałowym (Zinetics 24ME multi-use pH catheter). Pacjenci zapisywali czas posiłków, zmiany pozycji ciała na horyzontalną oraz pojawienie się wszystkich objawów żołądkowo-przełykowych czy płucnych. W czasie badania pacjenci nie przyjmowali blokerów pompy protonowej.

Wyniki: Wśród pacjentów z IPF nieprawidłowy refluks żołądkowo-przełykowy, zarówno dystalny jak i proksymalny stwierdzono u 5 chorych. (71.4%), w grupie kontrolnej u 8 (80%). W całej grupie pacjentów z chorobami śródmiąższowymi GER wystąpił u 76.4% badanych.

Wnioski: Uzyskane wyniki wskazują na częste występowanie GERD zarówno w IPF jak i innych chorobach śródmiąższowych, jednak dla ustalenia rzeczywistej roli GERD w IPF wskazana jest kontynuacja badań na większej liczbie chorych.

LIMFOCYTY REGULATOROWE W CHOROBY PŁUC – IDENTYFIKACJA Z ZASTOSOWANIEM CYTOMETRII PRZEPŁYWOWEJ.

J. Domagała-Kulawik, G. Hoser, J. Kawiak, R. Chazan
*Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i
Alergologii AM Warszawa*

Zaburzenia immunologiczne odgrywają kluczową rolę w patogenezie wielu chorób płuc, jak na przykład, choroby śródmiąższowe, przewlekła obturacyjna choroba płuc, rak płuca. Wykazano, że w zaburzeniach immunologicznych ważną rolę odgrywają limfocyty T regulatorowe (T- regulatory cells- Treg, CD4+/CD25+). Dotychczas poznano znaczenie tych komórek w odpowiedzi autoimmunologicznej i regulacji odporności przeciw- nowotworowej.

Celem pracy była identyfikacja subpopulacji limfocytów Treg w płynie z płukania oskrzelowo- pęcherzykowego (BALF) i krwi żyłnej u chorych z różnymi chorobami płuc (włóknieniem płuc, sarkoidozą, rakiem płuca) i osób zdrowych. **Materiał.** Badanie wykonano u 25 osób. BAL był wykonywany w celach diagnostycznych i opracowywany rutynowo. Komórki Treg oceniano metodą cytometrii przepływowej stosując następujące pary przeciwciał monoklonalnych: CD14/ CD45 i CD4/CD25. Dodatkowo oceniano ekspresję receptora Fas na komórkach Treg stosując przeciwciało CD95/Cy5.

Wyniki. Obecność limfocytów regulatorowych stwierdzono zarówno we krwi, jak i w płynie z BAL. Mediana odsetka komórek CD4+/ CD25+ w puli wszystkich limfocytów w BALF wynosiła 6,7% (0,7%- 18,6%), a we krwi: 14% (3,6% – 39%). Komórki te stanowiły średnio 29% limfocytów CD4+ w BALF i 38,4% limfocytów CD4+ we krwi. Wyodrębniono dwie populacje limfocytów CD4+/ CD25+: z niską i wysoką ekspresją CD25. Komórki CD4+ z wysoką ekspresją CD25 wydają się reprezentować rzeczywistą populację limfocytów regulatorowych. Średni odsetek komórek z wysoką fluorescencją CD25+ wynosił 1,9% wszystkich limfocytów i 30% puli limfocytów CD4/CD25+.

Około 100% limfocytów regulatorowych w BALF wykazywało ekspresję receptora Fas.

W pracy wykazano możliwość identyfikacji limfocytów regulatorowych w płynie z BAL i we krwi obwodowej z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych i cytometrii przepływowej.

**BIĄŁKA SZOKU TERMICZNEGO *M. TUBERCULOSIS*
W ETIOPATOGENEZIE SARKOIDOZY**

A. Dubaniewicz, J.M. Witkowski
Katedra i Zakład Fizjopatologii AMG

Sarkoidoza (SA) jest wielonarządową chorobą ziarniniakową o niejasnej etiologii. W etiopatogenezie SA, wymieniane są m.in. czynniki infekcyjne, autoimmunologiczne i genetyczne. Ze względu na podobieństwo obrazu klinicznego i histopatologicznego sarkoidozy do gruźlicy (TB), rozważany jest udział *Mycobacterium tuberculosis* lub jego antygenów, np. białek szoku termicznego (Mtb-hsp) w odpowiedzi immunologicznej w SA. Być może, osobnicy predysponowani genetycznie (układu antygenów zgodności tkankowej-HLA i gen kodujący białko makrofagów związane z naturalną odpornością-NRAMP1), narażeni na czynniki środowiska (np. hsp prątka gruźlicy), reagują nasiloną reakcją ziarniniakową w chorobowo zajęтым narządzie przy względnym niedoborze liczby i aktywności limfocytów T na obwodzie. Możliwość mimikry molekularnej między mykobakteryjnymi a ludzkimi hsp, może sugerować autoimmunologiczne podłoże sarkoidozy. Opublikowane dotychczas wyniki badań etiopatogenezy SA są zgodne z obecnie przyjętymi kryteriami rozpoznania jednostki chorobowej jako choroby autoimmunologicznej i potwierdzają możliwość: przenoszenia SA wraz z przeszczepianym narządem, rozwój SA u zwierząt, którym podano BALF chorego na SA, rozwój nacieków limfocytarnych w narządach dotkniętych procesem chorobowym, częste współistnienie z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, zwiększone ryzyko zachorowania na SA związane z obecnością poszczególnych antygenów HLA oraz poprawa po zastosowaniu immunosupresyjnej terapii.

W związku z powyższym przeprowadzono badania na obecność Mtb-hsp w surowicy i w biopsjach węzłów chłonnych, wpływu Mtb-hsp70, Mtb-hsp65 i Mtb-hsp16 na wybrane parametry odpowiedzi immunologicznej oraz tła genetycznego (HLA, *NRAMP1*) chorych na SA, chorych na TB i grupy zdrowych krwiodawców w homogennej grupie etnicznej.

Wyniki obecnej pracy wykazały istotne różnice w częstości występowania antygenów/alleli HLA klasy I i II wśród chorych na sarkoidozę i chorych na gruźlicę płuc w prównaniu z grupą kontrolną. Pomimo, że metodami molekularnymi nie wykryto prątka gruźlicy w większości badanych węzłów pobranych od chorych na SA, w obecnym badaniu stwierdzono wzmożoną ekspresję przeciwciał anti-Mtb-hsp70 i -Mtb-hsp16 w węzłach chłonnych i wysoki poziom anti-Mtb-hsp70 w surowicy chorych na SA w porównaniu z TB i zdrową populacją. Odmienny był również udział Mtb-hsp w immunoreaktywności chorych na sarkoidozę albo gruźlicę. Stwierdzono istotnie obniżoną zawartość limfocytów CD4+γδ+T, CD8+γδ+IL-4+T i poziomu

IL-4 oraz statystycznie znamieny wzrost IL-10 w supernatantach z hodowli komórek jednojądrzastych krwi obwodowej wśród chorych na SA w porównaniu z TB. W tych samych grupach badanych wykazano oporność monocytów na apoptozę oraz istotnie podwyższoną apoptozę limfocytów CD4+T tylko w SA. Ponadto w surowicy krwi chorych na SA w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono znamieny podwyższony poziom i częstość krążących kompleksów immunologicznych. Wśród chorych na SA w przeciwieństwie do chorych na TB i zdrowych ochotników wykazano również istotnie podwyższoną częstość allelu 3 promotora (GT)_n genu *NRAMP1*.

Przedstawione powyżej wyniki sugerują udział białek szoku termicznego *Mycobacterium tuberculosis* w odpowiedzi immunologicznej w sarkoidozie. Te same hsp prątka gruźlicy, obecne zarówno w TB jak i w SA, wywołują różną immunoreaktywność ustroju w zależności od odmiennych haplotypów dominujących w tych dwóch chorobach. Również obecność polimorfizmu promotora genu *NRAMP1* oraz krążących immunokompleksów i przeciwciał anti-Mtb-hsp, może sugerować autoimmunologiczne podłoże sarkoidozy.

*Praca powstała w ramach grantu KBN
No. 3PO5B 15522 i pracy W-715.*

**WSTĘPNA OCENA SKUTECZNOŚCI
KRÓTKOTRWALEGO (6 TYG.) PROGRAMU
REHABILITACJI ODDECHOWEJ U CHORYCH
ZE ZWŁÓKNIENIEM ŚRÓDMIĄŻSZOWYM PŁUC.**

D. Jastrzębski, D. Ziara, A. Gumola, J. Kozielski
Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy w Zabrze

Celem pracy jest ocena parametrów efektywności programu rehabilitacji (zmiana duszności oraz jakości życia) u chorych ze zwłóknieniem śródmiąższowym płuc po okresie 6 tyg. rehabilitacji oddechowej.

Materiał i metodyka: 31 chorych (13 kobiet, 19 mężczyzn, średnia wieku 47 lat) z rozpoznaniem radioklinicznie zwłóknieniem śródmiąższowym płuc zostało zakwalifikowanych do programu rehabilitacji oddechowej (ćwiczenia mięśni oddechowych, ćwiczenia ogólnousprawniające, jazda na rowerze), prowadzonego w Klinice Chorób Płuc w trakcie ok. 30 codziennie przez okres 4 tyg. Ćwiczenia następne chorzy kontynuowali w domu pod nadzorem studentów medycyny. Przed oraz po 6 tyg. rehabilitacji u wszystkich chorych oceniono duszność (kwestionariusz MRC, BDI, OCD oraz skala analogowa Borga), jakość życia (kwestionariusz SF-36 oraz Szpitala św. Jerzego) i dystans w teście 6 min. chodu.

Wyniki: Po 6 tyg. rehabilitacji oddechowej stwierdzono istotną statystycznie poprawę duszności jedynie w skali Borga (2.97 vs 2.5, p=0.01), duszność oceniana skalą MRC, OCD, BDI uległy nieistotnej statystycz-

nie poprawie. Jakość życia oceniana skalą SF-36 uległa istotnej statystycznie poprawie w domenach oceniających funkcjonowanie fizyczne ($p=0.003$), vitalność ($p=0.008$), funkcjonowanie socjalne ($p=0.009$) oraz w domenach oceniających łącznie jakość zdrowia psychicznego (MCS; 46,7 vs 47,7, $p=0.045$). Jakość życia oceniana kwestionariuszem Szpitala św. Jerzego uległa poprawie po 6 tyg. rehabilitacji oddechowej w domenach oceniających aktywność ($p=0.017$), wpływ na życia ($p=0.002$) i łącznej punktacji ocen jakości życia ($p=0.002$). Średnia odległość w dystansu chodu w teście 6 MW wzrosła z 499,9 m do 555,2 m. Jest to różnica istotna klinicznie (>70 m) jak i statystycznie.

Wnioski: Okres 6 tyg. rehabilitacji oddechowej u chorych ze zwłóknieniem śródmiąższowym płuc nie wpływa istotnie na odczuwanie duszności, natomiast stwierdza się poprawę jakości życia oraz zdolności do pokonania dystansu w teście chodu.

WIELOPARAMETRYCZNA ANALIZA CZYNNIKÓW RYZYKA WYSTĄPIENIA PROGRESJI W SARKOIDOZIE UKŁADU ODDECHOWEGO

R. Kieszko, P. Krawczyk, M. Michnar,
S. Chocholska, J. Milanowski

Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii AM w Lublinie

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą ziarniniakową o nieznanym etiologii przebiegającej najczęściej z zajęciem układu oddechowego. Choroba może ustępować samoistnie, ale w wielu przypadkach ma charakter postępujący. Brak jest miarodajnych czynników prognostycznych wskazujących na ryzyko progresji choroby i konieczność zastosowania leczenia.

Celem pracy była ocena zespołu różnych czynników klinicznych i immunologicznych, których wieloparametryczna analiza może służyć w określeniu ryzyka progresji zmian chorobowych.

Materiał i metoda. Badanie przeprowadzono na grupie 82 chorych (wiek: $39,4 \pm 12,1$ lat) na sarkoidozę układu oddechowego. W wyniku obserwacji chorych prowadzonej przez okres od roku do dwóch lat (średnio 20,2 miesięcy) 19 pacjentów zakwalifikowano do grupy z progresją sarkoidozy.

Analizie poddano grupy następujących czynników:

- wiek powyżej 40 lat, płeć żeńska, wyższe stadium radiologiczne, obturacja lub restrykcja w wynikach testów czynnościowych płuc, brak objawów zespołu Löfgrena, obecność sarkoidozy pozapłucnej, zajęcie stawów;
- nieprawidłowy poziom cytokin w surowicy: IL-18, sTNFR1, sTNFR2, MCP-1 (ELISA)
- nieprawidłowy odsetek makrofagów i limfocytów oraz poszczególnych subpopulacji limfocytów w płynie z BALF (cytometria przepływowa).

W ocenie statystycznej wykorzystano test estymacji nieliniowej (regresja logistyczna).

Wyniki. Analiza zespołu czynników klinicznych pozwala z dużym prawdopodobieństwem oszacować ryzyko wystąpienia progresji sarkoidozy ($p<0.002$, $\chi^2=24,26$). Dużą wartość prognostyczną posiada również analiza zespołu czynników świadczących o zaburzeniach immunologicznych w BALF ($p=0.01$, $\chi^2=21,96$). Natomiast ocena stężenia wybranych cytokin w surowicy krwi ma mniejsze znaczenie prognostyczne ($p=0.06$, $\chi^2=9$).

Wieloczynnikowa analiza ryzyka wystąpienia progresji sarkoidozy ma o wiele większą wartość niż prognozowanie przebiegu choroby w oparciu o pojedyncze dane kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych.

Wniosek. Otrzymane wyniki pozwalają wnioskować o istotnej roli badania fizykalnego, badań czynnościowych i obrazowych w ocenie ryzyka postępu choroby.

NADREAKTYWNOŚĆ OSKRZELI (NO) A DOLEGLIWOŚCI ZE STRONY UKŁADU ODDECHOWEGO U CHORYCH NA SARKOIDOZĘ.

M Martusewicz-Boros¹, E Puścińska², P Boros³,
S Wesołowski³, D Górecka², K Roszkowski-Śliz¹.

¹ III Klinika Chorób Płuc.; ² II Klinika Chorób Płuc
i ³ Zakład Fizjopatologii Oddychania,
IGiChP, Warszawa.

W dotychczas publikowanych doniesieniach nadreaktywność oskrzeli (NO) u chorych na sarkoidozę stwierdzano w różnym odsetku (5-80%). Wg niektórych autorów występowanie NO może wiązać się z występowaniem objawów takich jak duszność i kaszel u tych chorych.

Celem pracy była ocena częstości występowania NO wyrażonej wartością $PC_{20}H$ i jej związku z występowaniem duszności i kaszlu u chorych na sarkoidozę.

Materiał i metoda: Zbadano 56 chorych na płucną postać sarkoidozy (26 K, 30 M, w 44 przypadkach chorobę potwierdzono badaniem histopat.). Żadna z badanych osób nie była leczona steroidami oraz nie miała rozpoznanej astmy oskrzelowej. U 14 chorych stwierdzono I stadium, u 32 II stadium a u 10 III stadium zaawansowania choroby. Średni wiek badanych wynosił 38.8 ± 8.3 lat, średni czas od momentu rozpoznania choroby do badania wynosił 3.6 ± 5.7 roku. W badanej grupie było 7 palących i 16 palących w przeszłości. U wszystkich badanych wykonano próbę prowokacyjną z histaminą (0.25 do 32 mg/ml) wg Cockrofta zgodnie z zaleceniami ERS.

Wyniki prezentowano jako wartość $PC_{20}H$ i klasyfikowano wg zaleceń ATS. Na podstawie ankiety wyodrębniono grupę chorych deklarujących przynajmniej jeden z objawów (kaszel lub duszność). **Wyniki:** w 6 przypadkach rozpoznano ciężką, w 22 umiarkowaną, w 17 graniczną nadreaktywność oskrzeli, u 11 chorych nie stwierdzono nadreaktywności oskrzeli.

Objawy występowały u 37 chorych (u 22 kaszel, u 27 duszność). Nadreaktywność oskrzeli była statystycznie istotnie większa w grupie z objawami ($PC_{20}H$ 8.2 v 26.8 mg/ml, $p<0.01$) także wtedy, kiedy wyłączono z analizy chorych z obturacją i/lub restrycją ($PC_{20}H$ 8.8 v 29.7 mg/ml, $p<0.01$), a także objawy częściej stwierdzano u chorych z ciężką i umiarkowaną nadreaktywnością oskrzeli (Kruskal-Wallis ANOVA, $p<0.05$).

Wniosek: nadreaktywność oskrzeli wydaje się mieć duży związek z występowaniem objawów takich jak kaszel i duszność u chorych na sarkoidozę

OCENA TOLERANCJI WYSIŁKU U CHORYCH NA ŚRÓDMIĄSZOWE CHOROBY PŁUC

R. Nowobilski, M. Bukowczan, J. Soja, P. Grzanka, T. Włoch,
R. Piliński, K. Śladek, E. Niżankowska-Mogilnicka

Klinika Pulmonologii

w II Katedrze Chorób Wewnętrznych CM UJ

Zmiany poziomu tolerancji wysiłku, oceniane wynikami testu marszowego są czułym wskaźnikiem zaawansowania choroby śródmiąższowej płuc (ŚChP). Test marszu 6-cio minutowego jest zalecanym narzędziem służącym monitorowaniu przebiegu ŚChP i umożliwiającym pośrednią ocenę odpowiedzi na leczenie.

Celem badań było określenie niektórych uwarunkowań tolerancji wysiłku u pacjentów ze śródmiąższowymi chorobami płuc.

Metody: Badaniom poddano 30 kolejnych hospitalizowanych chorych na ŚChP: 17 kobiet i 13 mężczyzn. Średnia wieku badanych kobiet wynosiła 57.8 (SD±12.6), a mężczyzn 56.9 (SD±12.5). Rozpoznanie ustalono na podstawie badania klinicznego, radiologicznego i histopatologicznego. U wszystkich chorych wykonano HRCT, badania czynnościowe układu oddechowego, pulsoksymetrię oraz gazometrię krwi tętniczej. Ocenę tolerancji wysiłku dokonano testem marszu 6-cio minutowego, wykonanym według zaleceń ATS. Nasilenie odczuć duszności i zmęczenia oszacowano na 10-stopniowej skali odczuć subiektywnych Borga.

Wyniki: Średni przebyty dystans wyniósł 470.0 m (SD±97.1); w grupie kobiet: 458.2 m (SD±102.5); mężczyzn: 490.2 m (SD±88.5). Płeć nie różnicowała całkowitego przebytego dystansu ($p>0.05$), ani też powysiłkowych wartości deklarowanej duszności i zmęczenia. Całkowity przebyty dystans ujemnie korelował z wiekiem chorych ($p=0.004$; $r=-0.54$) oraz spoczynkowymi wartościami duszności i zmęczenia; odpowiednio ($p=0.04$, $r=-0.39$; $p=0.01$, $r=-0.45$). Zaobserwowano dodatni trend pomiędzy średnią prędkością marszu, a powysiłkowymi wartościami ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (pCO_2) ($p=0.07$; $r=0.43$). Wykazano także zależność pomiędzy przedwysiłkowymi wartościami FEV_1 a przed- i powysiłkową saturacją (odpowiednio: $p=0.03$, $r=0.47$;

$p=0.01$, $r=0.57$). Ponadto wartości saturacji końcowej znamienne korelowały z DLCO ($p=0.02$, $r=0.86$).

Wnioski: Tolerancja wysiłku u chorych na śródmiąższowe choroby płuc determinowana jest wieloczynnikowo, przez parametry: demograficzne, czynnościowe układu oddechowego, gazometryczne krwi tętniczej. Nasilenie duszności i zmęczenia jest predyktorem przebytego dystansu. Płeć chorych nie wpływa na całkowity przebyty dystans marszowy.

EIKOZANOIDY W POPŁUCZYNACH OSKRZELOWO-PĘCHERZYKOWYCH JAKO MARKERY ZAPALENIA W SARKOIDOZIE.

W.J. Piotrowski, A. Antczak,

J. Marczak, Z. Kurmanowska, P. Górski

Klinika Pneumonologii i Alergologii, UM w Łodzi

Eikozanoidy (leukotrieny cysteinylowe, leukotrien B₄, 8-isoprostany) są produktami komórek zapalnych a ich stężenie w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) może odzwierciedlać ich aktywność.

Cel: Określić zależność pomiędzy stężeniem leukotrienów cysteinylowych (cysLT), leukotrienu B₄ (LTB₄) i 8-isoprostanu w BAL a odsetkiem i aktywnością komórek BAL.

Metoda: Grupę badaną stanowili chorzy na sarkoidozę płuc ($n=22$, 11 kobiet). Popłuczyny oskrzelowe pobierano podczas bronchofiberoskopii (4x50 ml 0.9% NaCl). W płynie BAL określano skład komórkowy (odsetek i ilość komórek/ml) i produkcję rodnika ponadtlenkowego (nmol/1 mln komórek). Eikozanoidy w płynie BAL oznaczano metodą immunoenzymatyczną (nmol/ml).

Wyniki: Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem 8-isoprostanów w płynie BAL a odsetkiem makrofagów ($r=0.65$, $p=0.0011$). Wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem 8-isoprostanów a odsetkiem limfocytów ($r=-0.65$, $p=0.0011$) i liczbą limfocytów/ml płynu BAL ($r=-0.69$, $p=0.0004$). Podobnie, ujemną korelację wykazano pomiędzy liczbą limfocytów/ml płynu BAL a stężeniem cysLT ($r=-0.56$, $p=0.0064$).

Wnioski: Makrofagi mogą być źródłem eikozanoidów wykrywanych w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych. Ujemne korelacje z limfocytami stawiają pod znakiem zapytania możliwość użycia eikozanoidów jako markerów aktywności procesu zapalnego w sarkoidozie.

**METALOPROTEINAZY MMP-9, -2
I ICH TKANKOWE INHIBITORY TIMP-1, -2
W OBWODOWYCH BIOPSJACH PRZEZOSKRZELOWYCH
PŁUC CHORYCH NA SARKOIDOZĘ.**

W.J. Piotrowski, A. Nawrocka-Kunecka, A. Antczak,
J. Marczak, P. Kordek, P. Górski
Klinika Pneumonologii i Alergologii, UM w Łodzi

Zaburzenie równowagi pomiędzy metaloproteinazami (MMP) i tkankowymi inhibitorami metaloproteinaz (TIMP) może doprowadzić do proliferacji tkanki łącznej a w konsekwencji włóknienia płuc lub przebudowy ściany oskrzeli.

Cel: Określenie zależności pomiędzy ekspresją MMP-9, -2, TIMP-1, -2 w obwodowych drogach oddechowych a wzorcem radiologicznym, parametrami czynności układu oddechowego i komórkami popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL).

Metody: Chorzy na sarkoidozę (n=17, okres II i III). Materiał diagnostyczny pozyskiwano podczas bronchoskopii z BAL i biopsją obwodową (TBLB). Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT) posłużyła do określenia wzorca radiologicznego. Wykonywano badanie spirometryczne (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, MEF₂₅₋₇₅). Metaloproteinazy i ich inhibitory oznaczano immunohistochemicznie.

Wyniki: Nie stwierdzono korelacji pomiędzy ekspresją MMP-9, -2, TIMP-1, -2 a wzorcem radiologicznym (cechami włóknienia) w HRCT ani wzorem odsetkowym komórek w BAL. Tylko u chorych, u których biopsja obwodowa wykazała obecność ziarniny sarkoidalnej wykazano ujemną korelację pomiędzy MMP-9 i FEV₁ (% wartości należnej), a także MMP-2 i MEF₂₅₋₇₅.

Wnioski: Metaloproteinazy mogą odgrywać istotną rolę w przebudowie obwodowych dróg oddechowych u pacjentów z sarkoidozą.

**ORGANIZUJĄCE SIĘ ZAPALENIE PŁUC
– ANALIZA 37 CHORYCH.**

E. Radzikowska, E. Wiatr, R. Langfort,
I. Bestry, P. Remiszewski, K. Roszkowski
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc – Warszawa

Organizujące się zapalenie płuc (OZP) jest postacią śródmiąższowego zapalenia płuc i może występować w postaci samoistnej lub indukowanej podawaniem leków, ekspozycją na substancje toksyczne, promieniowaniem jonizujące. Towarzyszy zakażeniom, chorobom tkanki łącznej lub nowotworom. Objawy choroby są niespecyficzne, stąd celem precyzyjnego rozpoznania niezbędna jest biopsja płuca z oceną histologiczną wycinków.

Materiał. Niniejsza praca przedstawia analizę kliniczną 37 chorych na OZP (26 kobiet i 11 mężczyzn), diagnozowanych i leczonych w jednym ośrodku.

Wyniki. Wiek chorych wahał się od 44 do 76 lat i wynosił średnio 52. W 7 przypadkach wykryto chorobę tarczycy, w 1 zespół mielodysplastyczny, w 1 zapalenie wielomięśniowe i u 1 chorej łuszczycę. Ponadto u 1 chorej przyczyną OP była radioterapia z powodu raka gruczołu piersiowego, zaś u drugiej leczenie tego nowotworu transtuzumabem.

Najczęściej obserwowanymi objawami były: gorączka(86%), suchy kaszel(78%), duszność (46%), osłabienie (35%), utrata masy ciała(35%), nocne poty (21%) i bóle w klatce piersiowej (13%). Wyprzedzały one rozpoznanie średnio na około 4 miesiące.

Obustronne nacieki z powietrznym bronchogramem były najczęściej uwidocznionymi zmianami radiologicznymi. Migrowanie nacieków obserwowano u 19 chorych.

Zaburzenia wentylacyjne typu restrykcyjnego wykazywało 10 chorych, zaś 14 chorych miało obniżenie wskaźnika dyfuzji dla tlenu węgla. Hipoksemię wykryto u 11 chorych, ale w żadnym przypadku nie obserwowano retencji dwutlenku węgla.

Rozpoznanie ustalono w 23 przypadkach w oparciu o badanie histologiczne wycinków z płuca pobranych w trakcie biopsji transbronchialnej, a w 14 w trakcie otwartej biopsji płuca.

U 5 chorych obserwowano spontaniczną regresję choroby. U 1 chorej regresja nastąpiła po odstawieniu transtuzumabu. Prednizon podano 20 chorym, a 12 osób leczono klarytromycyną. Całkowitą regresję zmian stwierdzono u 24 chorych, zaś u 11 częściową. W przypadku 7 chorych doszło do nawrotu choroby. Klarytromycyna była nieskuteczna w przypadku 3 chorych i leczeni byli oni prednizonem z efektem. Jedna chora zmarła z powodu krwotoku z przewodu pokarmowego w przebiegu sterydoterapii, jeden chory po biopsji otwartej płuca przed wdrożeniem leczenia oraz jedna chora w trakcie leczenia prednizonem z powodu zawału mięśnia sercowego. Nadal leczonych jest 7 chorych. Czas obserwacji wynosił od 3 miesięcy do 9 lat(średnio 28 miesięcy).

Wnioski: OZP należy brać pod uwagę u chorych z przewlekającymi się stanami zapalnymi płuc nie reagującymi na standardową antybiotykoterapię oraz dążyć do weryfikacji histologicznej choroby.

**KLARYTROMYCyna – ALTERNATYWNE LECZENIE
ORGANIZUJĄCEGO SIĘ ZAPALENIA PŁUC**

E. Radzikowska, E. Wiatr, D. Gawryluk, I. Bestry,
R. Langfort, P. Rudzinski, K. Roszkowski.
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc – Warszawa

Organizujące się zapalenie płuc (OZP) jest rzadką chorobą należącą do grupy śródmiąższowych zapaleń płuc. Występuje w postaci samoistnej bądź wtórnej. Choroba charakteryzuje się dobrym rokowaniem, a korytkoterapia jest standardowym leczeniem. Obser-

wowano również skuteczność innych form leczenia immunosupresyjnego i przeciwzapalnego w tym klaritromycyny.

Celem pracy była ocena efektywności klaritromycyny u chorych na OZP.

Material: W latach od 2000 do 2005 roku zakwalifikowano do leczenia klaritromycyną 12 chorych na OZP (9 kobiet i 3), w wieku od 44 do 71 lat. Dziewięć osób nigdy nie paliło tytoniu, jedna osoba zaprzestała palenia na 15 lat wcześniej. Wole tarczycy obserwowano u 4 osób, w tym u jednej chorej wykryto nadczynność tarczycy a u jednej niedoczynność. Pięć osób chorowało na nadciśnienie tętnicze, 4 na chorobę wieńcową i jedna na POCHP. Rozpoznanie OZP postawiono na podstawie biopsji otwartej płuca w 5 przypadkach, zaś w 7 na podstawie transbronchialnej biopsji płuca.

Wyniki: Najczęściej obserwowanymi objawami choroby była duszność (100%), osłabienie (100%), kaszel (100%), gorączka (75%), utrata masy ciała (75%), poty (33%), bóle w klatce piersiowej (16%). Radiologicznie wykazano u wszystkich chorych obustronne nacieki z powietrznym bronchogramem oraz obszary matowej szyby, zaś obecność powiększonych węzłów chłonnych i płyn w opłucnej w jednym przypadku. Migrowanie nacieków płucnych obserwowano u 9 (75%) chorych. Podwyższone miano przeciwciał przeciwko Chlamydia pneu wykryto u 5 chorych zaś przeciwko Mycoplasma pneu u 2 chorych. Wszystkim chorym wstępnie podano klaritromycynę w dawce 2x0,5 na dobę. Po 3 miesiącach leczenia całkowitą regresję zmian uzyskano u 7 (60%) chorych, a częściową z następującą po niej stabilizacją u 2 chorych. W 3 przypadkach leczenie było nieskuteczne i podano prednizon, po którym uzyskano całkowite regresję choroby. Chorzy pozostają w obserwacji od 3 do 72 miesięcy. U żadnej z osób leczonych nie obserwowano wznowy choroby, a jedna jest nadal leczona prednizonem. **Wnioski:** Przeprowadzone badania wskazują na skuteczność leczenia klaritromycyną OZP. Leczenie to jest krótsze, nie obciążone efektami niepożądanymi, co ma istotne znaczenie szczególnie u osób starszych i obciążonych dodatkowymi schorzeniami. Stanowi alternatywę dla stosowanej dotychczas kortykoterapii.

**MARKERY STANU ZAPALNEGO
W KONDENSACIE POWIETRZA WYDYCHANEGO
I POPŁUCZYNACH OSKRZELOWO-PĘCHERZYKOWYCH
OD CHORYCH NA SARKOIDOZĘ PŁUCNĄ
– ANALIZA PORÓWNAWCZA.**

A. Roży, J. Czerniawska, A. Stępniewska,
B. Woźbińska, A. Goljan, E. Puścińska, S. Wesołowski,
D. Górecka, J. Chorostowska-Wynimko
*Samodzielna Pracownia Diagnostyki Molekularnej,
II Klinika Chorób Płuc, Zakład Fizjopatologii Oddychania,
IGiChP Warszawa*

Celem pracy była ocena zawartości markerów stanu zapalnego w kondensacie powietrza wydychanego przez pacjentów z potwierdzoną sarkoidozą układu oddechowego, jak również wstępna analiza uzyskanych wyników w odniesieniu do aktywności stanu zapalnego ocenianego za pomocą badania popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) – morfologii oraz poziomu cytokin w nadsączu. **Metoda.** Do oznaczeń wybrano zestaw cytokin, które odgrywają istotną rolę w patomechanizmie płucnej postaci sarkoidozy na różnych jej etapach. Pomiar stężenia PAI-1, VEGF, IGF-1, TNF- α , IL-6 wykonano metodą ELISA. **Wyniki.** Poziomy TNF- α , IGF-1 i PAI-1 w próbkach EBC i BAL były porównywalne i znamienne korelowały ze sobą [TNF- α ($r=0,794$, $p<0,001$), IGF-1 ($r=0,936$, $p<0,001$) i PAI-1 ($r=0,806$, $p<0,001$)]. Natomiast stężenie IL-6 w EBC było znacząco niższe niż w BAL, a korelacja pomiędzy poziomem tej cytokiny w badanych materiałach była istotna i ujemna ($r=-0,469$, $p<0,05$). Wykazano istnienie znamiennej dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem IGF-1 w obu materiałach, a względnym odsetkiem limfocytów w BAL (EBC $r=0,68$; BAL $r=0,7018$ $p<0,001$) oraz tendencję do formowania zależności pomiędzy PAI-1 a odsetkiem makrofagów w obu materiałach (EBC $r=0,3890$, BAL $r=0,3951$). Obserwowano też korelację między wartością bezwzględną (Act1) i procentową (%Pred) TLCO, a poziomem IGF-1 w EBC ($r=0,9258$ dla Act1, $r=0,9420$ dla %Pred) i BAL ($r=0,9612$ i $r=0,8215$) oraz tendencję do formowania zależności pomiędzy PAI-1 a TLCO ($r=-0,3517$ dla Act1, $r=-0,305$ dla %Pred).

Wnioski: Możliwa jest jakościowa ocena zawartości cytokin prozapalnych w kondensacie powietrza wydychanego. Wstępna analiza wydaje się też potwierdzać jego przydatność dla monitorowania niektórych markerów przewlekłego stanu zapalnego w układzie oddechowym u chorych na sarkoidozę.

ROZPOWSZECHNIENIE PALENIA PAPIEROSÓW U CHORYCH NA CHOROBY ŚRÓDMIĄŻSZOWE PŁUC (ChŚP)

¹ T.M. Zielonka, ² E. Radzikowska, ³ A. Soszka,

² P. Remiszewski, ¹ J. Wiwała, ² J. Szopiński,

¹ K. Górską, ³ J. Kuś, ¹ R. Chazan

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii
i Alergologii AM w Warszawie,

² III Klinika Chorób Płuc, ³ I Klinika IGiChP, Warszawa

Palenie papierosów powoduje za różnego rodzaju uszkodzenie układu oddechowego. W patogenezie niektórych ChŚP takich jak histiocytoza z komórek Langerhansa (HKL), złączające się śródmiąższowe zapalenie płuc i ChŚP z zapaleniem oskrzelików oddechowych palenie papierosów odgrywa istotną rolę.

Celem pracy była ocena rozpowszechnienia palenia papierosów u chorych na ChŚP. **Materiał.** Oceniono 381 chorych na ChŚP: 185 na sarkoidozę (SAR), 53 na alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP), 50 na samoistne włóknienie płuc (SWP), 31 na chorobę tkanki łącznej (ChTŁ), 15 na ziarniniakowatość Wegenera, 13 na krzemicę (SIL), 12 na HKL, 11 na polekowe włóknienie płuc (PWP), 11 na organizujące się lub eozynofilowe zapalenie płuc (COP/EZP).

Wyniki. W całej grupie paliło papierosy jedynie 25% chorych, mniej od średniej krajowej (38% mężczyzn i 24% kobiet) i zdecydowanie mniej od chorych na inne choroby układu oddechowego takie jak np. POChP i rak płuca (około 80%). Znaczny odsetek palaczy papierosów stwierdzono jedynie u chorych na HKL (100%) i SIL (67%). Wśród chorych na IPF paliło 27% a na SAR i ZW 21%. W pozostałych grupach odsetek palaczy był mniejszy od 20% (AZPP-19%, ChTŁ-17%, COP/EZP-15%, PWP-10%). Zdecydowana większość chorych na ChŚP nie pali papierosów, co potwierdza sugestię, że palenie papierosów nie odgrywa istotnej roli w patogenezie tych chorób. Trudno jednak na podstawie tych wyników potwierdzić hipotezę o ochronnej roli dymu nikotynowego w rozwoju ChŚP.

TRUDNOŚCI W ROZPOZNAWANIU I LECZENIU ORGANIZUJĄCEGO SIĘ ZAPALENIA PŁUC (COP)

¹ T.M. Zielonka, ¹ K. Górską, ¹ M. Barnaś, ¹ P. Korczyński,

² M. Żukowska, ³ R. Langfort, ³ J. Bogdan, ¹ R. Chazan

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii
AM Warszawa, ² Zakład Radiologii AM Warszawa,

³ Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

Przypadek 1. U 69-letniego chorego na POChP zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej wykonane z powodu stanów gorączkowych niejasnego pochodzenia ujawniło zmianę guzową w prawym płucu. Nieinwazyjna diagnostyka nie pozwoliła ustalić rozpoznania choroby i zdecydowano się na chirurgiczne usunięcie obwodowej zmiany. Badanie histologiczne wykazało COP. Po operacji chory czuł się dobrze, nie gorączkował i nie obserwowano zmian radiologicznych w płucach, z tego powodu nie podjęto leczenia glikokortykosteroidami (GKS). Trzy miesiące później nawróciły stany gorączkowe i pojawiły się zagęszczenia miąższowe w płucu lewym, które nie ustępowały po stosowanych antybiotykach. Rozpoznano nawrót COP. Po trwającej 12 miesięcy korytkoterapii zmiany powoli ustąpiły.

Przypadek 2. U 66-letniej chorej po usunięciu guza sutka prawego z następową chemio- i radioterapią wystąpiły stany gorączkowe i zmiany o typie zapalnym w górnym płacie płuca prawego, które nie zmniejszyły się po antybiotykoterapii. Podejrzewając zmiany popromienne zastosowano krótkotrwale GKS z dobrym efektem. W krótkim czasie po odstawieniu leku gorączka nawróciła i pojawiły się zagęszczenia miąższowe w dolnym płacie płuca prawego. Podejrzewając, że przyczyną była zbyt krótka terapia GKS powrócono do leku w większej dawce z bardzo dobrym efektem (całkowite ustąpienie dolegliwości i zmian radiologicznych w płucach). Po 3 miesiącach wykonano kontrolny rentgen klatki piersiowej przed planowanym zakończeniem leczenia i pomimo braku objawów klinicznych stwierdzono duże zmiany radiologiczne w płucu lewym. Wykonana biopsja płuca wykazała COP. Zwiększono dawkę GKS z dobrym efektem.

Leczeniem z wyboru COP jest zastosowanie dużej dawki GKS, którą należy powoli zmniejszać. Leki należy stosować przez wiele miesięcy (nawet do roku). Oba przypadki pokazują jak ważne jest długotrwałe leczenie GKS nawet u chorych bezobjawowych i bez zmian radiologicznych.